

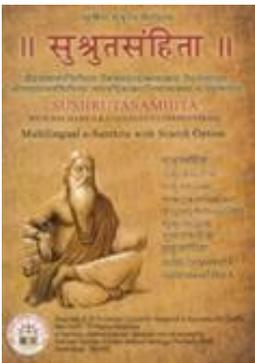


di Francesco Privitera
Pediatria di Famiglia - Catania

TANTI AUGURI INSULINA... 100 ANNI E NON DIMOSTRARLI AFFATTO

Nel centenario della scoperta dell'insulina, ci sembra interessante raccontare, in modo sintetico, la storia del diabete ed i progressi nella cura di questa patologia che colpisce, secondo i dati OMS, oltre 360 milioni in tutto il mondo, di cui 53 milioni in Europa e 3 milioni in Italia.

Le prime descrizioni del diabete si perdono nella notte dei tempi. Nel papiro Erbes del 1500 a.c. ne viene descritto uno dei sintomi principali e cioè la poliuria. In un antico trattato indù "Sushruta Samhita" un medico di nome Sushruta, vissuto sembra tra il 1200 a.c. e il 600 a.c. , riferisce di persone che urinavano molto e la cui urina attraeva le mosche ed era di sapore dolce.



Antico Trattato indu "Sushruta Samhita"

Nell' anno 150 d.c. un famosissimo medico dell'epoca, Areteo di Cappadocia, per la prima volta usa il termine **diabete** (dal greco antico διαβήτης, *diabètes*, derivato da διαβαίνω, *diabàino*, «passare attraverso»).



Areteo di Cappadocia

Arrivando in tempi più recenti, nel 1774 Matthew Dobson scoprì che il sapore dolce delle urine dei diabetici è dovuto alla presenza di zucchero e nel 1815 Chevreul dimostrò che esso è glucosio. Risale al 1848 l'invenzione del "**reattivo di Fehling**", cioè di una soluzione di solfato di rame, usata ancora oggi, che mette in evidenza la presenza di zucchero nei composti organici. Durante la seconda metà del XIX secolo, Etienne

Lancreaux distinse due forme di diabete: uno “magro” caratterizzato da “*deperimento progressivo*”, decorso molto rapido che in breve tempo portava a morte e nella cui terapia la dieta era inutile, ed un secondo, “grasso” definito benigno con possibilità di cura mediante la dieta. Possiamo dire che aveva descritto i due tipi di diabete, che dopo la scoperta dell’insulina sarebbero stati chiamati insulino-dipendente il primo e non insulino-dipendente il secondo. Un’altra nozione fondamentale ci veniva fornita da Elias Rojas nel 1887, il quale affermava che il diabete nel bambino era sempre magro. Nel 1889 gli austriaci Oskar Minkowski e Joseph von Mering, dimostrarono che asportando il pancreas al cane si sviluppava il diabete identificando quindi il ruolo del pancreas nel controllare la glicemia. In precedenza nel 1869 l’istologo tedesco Paul Langherans aveva descritto degli isolotti di cellule, decontestualizzati dalla struttura pancreatica, chiamati “isole di Langherans” ma non ne descrisse la funzione. Solo più avanti, nel 1907 Sir William Lane distinguerà le cellule α e le cellule β all’interno delle isole pancreatiche e Sir Edward Albert Sharpey-Schafer nel 1916 intuì che le β -cellule secernevano una sostanza che controllava il metabolismo del glucosio a cui venne dato il nome di “*insulina*”.



Sir Edward Albert Sharpey-Schafer

Nel dicembre del 1921, nel corso del congresso annuale dell’American Physiological Society, un giovane medico canadese (Frederick Grant Banting), riferì di aver isolato insieme ad un suo studente (Charles Herbert Best) una sostanza pancreatica che induceva la diminuzione, fino a valori normali, della glicemia in cani sottoposti ad asportazione del pancreas. La ricerca viene pubblicata a febbraio 1922.



Banting e Best

Come da loro stessi dichiarato, si erano rifatti agli studi del rumeno Nicolae Paulescu che nel 1916 aveva sviluppato un estratto di liquido pancreatico, chiamato “**pancreina**”, e lo aveva iniettato ad un cane diabetico, normalizzandone così la glicemia. Lo scoppio della prima guerra mondiale interruppe gli esperimenti e nell’agosto del 1921 pubblicò per la prima volta i suoi studi.

Nel 1922, con l’estrazione dal pancreas bovino viene trattato il **primo paziente** con questo ormone, Leonard Thompson, un ragazzo di 14 anni con diabete giovanile (morirà 13 anni dopo per una polmonite), il quale all’inizio fu chiamato “**isletina**” denominata poi “**INSULINA**”.



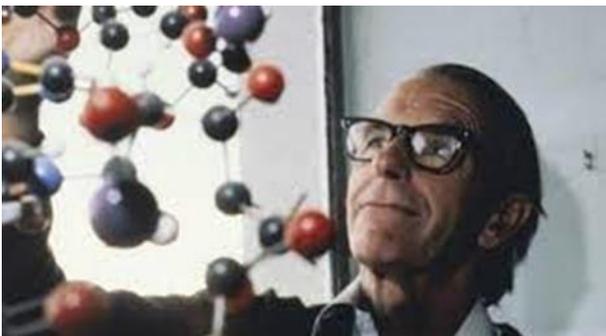
L. Thompson primo paziente trattato con la prima insulina

Furono in seguito presi accordi con l'industria farmaceutica Lilly per la produzione di insulina estratta. Per questa scoperta, Banting ricevette nel 1923 il premio Nobel per la medicina assieme a John James Rickard Macleod suo direttore di dipartimento il quale, in un primo momento non appoggiò Banting, ma poi intuendo l'importanza dei suoi studi, ne favorì gli sviluppi, affiancandogli il tanto geniale quanto irascibile biochimico James Bertram Collip. A costui si deve infatti il perfezionamento del metodo estrattivo alcolico (voleva tenerlo segreto) e soprattutto la purificazione (da lipidi e sali) dell'isletina. Le polemiche e le rivendicazioni per la scoperta dell'insulina, soprattutto da parte di Banting nei confronti di Macleod, non sono di certo mancate. Comunque Banting divise il premio con Best e Macleod con Collip.



James Bertram Collip

Negli anni a seguire la ricerca scientifica per la sintesi dell'insulina va avanti rapidamente; dagli anni 40 in poi si ha un susseguirsi di nuove insuline, anche ad azione più lenta (Zinco-protamina, NPH). Nel 1954 Frederick Sanger scoprì la struttura dell'insulina e per questi studi gli fu conferito il premio Nobel per la chimica nel 1958.



Frederick Sanger

Nel 1967 viene realizzato il primo apparecchio portatile per la misurazione della glicemia su goccia di sangue capillare (reflettometro) che di fatto dà il via all'autocontrollo della malattia. Le insuline di origine animale (suina e bovina) erano impure e pertanto provocavano spesso intolleranze e reazioni allergiche. Nel 1973 si riuscì a produrre un'insulina più pura detta monocomponente e nel 1980 è stato sviluppato un procedimento tramite il quale veniva modificata l'insulina ricavata dai suini rendendola simile a quella umana. Nel 1979 viene messo in commercio il microinfusore di insulina. Dal 1982 l'insulina umana è prodotta con tecnologia genica (DNA ricombinante) e dal 1986 sono in commercio gli iniettori di insulina che usano cartucce intercambiabili. Alla fine degli anni '90 allo scopo di migliorare il controllo glicemico vengono prodotti i microinfusori continui di dimensioni accettabili e, a partire dal 1999, insuline che mimano quanto più possibile l'azione dell'ormone naturale, i cosiddetti "analoghi" dell'insulina, che possono essere ultrarapidi (lispro e aspart) o lenti-ultralenti (glargine, detemir, degludec, peg-lispro). L'evoluzione della tecnologia nella terapia del diabete va di pari passo con l'evoluzione dei sistemi di somministrazione. Infatti i microinfusori si sviluppano ulteriormente passando da quelli "smart pumps" del 2003 (calcolano i boli) a quelli "real time" del 2006 che sfruttano il sensore di misurazione continua della glicemia per avere una misurazione in tempo reale). Nel 2014 viene autorizzato il primo biosimilare dell'insulina glargine e

nello stesso anno viene introdotto il primo strumento di monitoraggio Flash del glucosio che consente la lettura della glicemia senza pungere il dito. Nel frattempo (2015) i microinfusori acquisiscono anche la funzione di sospensione dell'insulina quando viene prevista un'ipoglicemia e nel



Sensore glicemia flash

Nel 2017 viene approvato il primo sensore impiantabile per il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) e nel 2019 viene costruito il primo microinfusore senza catetere. Attualmente è disponibile in Italia un microinfusore ibrido ad ansa chiusa (**Hybrid Closed Loop System**) che migliora la gestione del diabete integrando il microinfusore col sistema di misurazione continua del glucosio e l'algoritmo inserito in un dispositivo portatile. Ciò permette un'erogazione continua e automatica in risposta ai valori glicemici rilevati dal sensore. Come si può constatare, la tecnologia ci riserva continue novità per la terapia del diabete sia dal punto di vista della compliance della malattia sia dal punto di vista della terapia. Tra queste novità ci sarà l'**ILET BIONIC PANCREAS SYSTEM**, sistema di infusione a doppio ormone (insulina e glucagone), ma l'insulina non per nulla ha **"100 anni ma non li dimostra"**: infatti sono allo studio nuove formulazioni inalabili, deglutibili (comprese) e soprattutto la promettente insulina "smart", sperimentata per ora nei topi. Battezzata **"i-insulina"**, è un ormone di natura proteica modificato in laboratorio in modo tale da restare nel circolo ematico più a lungo (10 ore circa) ed è in grado di calibrare in modo preciso la quantità di zucchero assorbito dai tessuti, così da abbassare la glicemia fino ai livelli normali, e non oltre. Praticamente lavora come una chiave intelligente ed è capace di rispondere rapidamente a iper ed ipoglicemie. Questa formulazione è potenzialmente in grado di rivoluzionare il modo con cui oggi somministriamo la terapia insulinica ai pazienti diabetici. Con questa tecnica si dota il paziente di una "riserva" insulinica, da utilizzare solo quando ha la glicemia elevata, e che invece, man mano che la glicemia scende verso livelli normali, diventa meno attiva e quindi meno a rischio di provocare ipoglicemie. A condurre l'esperimento nei topi sono stati dei ricercatori del MIT (Massachusetts Institute of Technology) e i risultati sono stati pubblicati nella rivista Pnas.

La scoperta dell'insulina rimane una delle pietre miliari nella storia della medicina. Essa ha infatti permesso di salvare milioni di vite umane senza apportare limitazioni alle loro attività. Basti pensare agli atleti affetti da diabete che hanno avuto grande successo in vari sport (vedi galleria immagini).

L'insulina, ancora per molto tempo, resterà essenziale per la sopravvivenza dei soggetti diabetici, con la fondata prospettiva che, in un giorno non lontano, il trapianto di insule pancreatiche non ne renda più necessario l'uso, permettendole finalmente di raggiungere una più che meritata pensione.

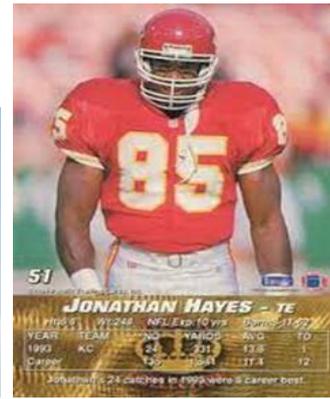
Una piccola galleria di grandi atleti DIABETICI distintisi nei loro rispettivi sport



Marco de Flavis (pattinaggio a rotelle)



Pippo Pipitone (podista)



Jonathan Hayes (football americano)



Borja Mayoral (calciatore)



B. Van de Goor (pallavolista)



Gary Hall (nuotatore)



Squadra ciclistica di atleti diabetici